

第105回日本精神神経学会総会

シンポジウム

自閉症スペクトラム障害における周生期および新生児期関連要因

杉江 陽子 (浜松医科大学小児科)

杉江 秀夫 (自治医科大学小児科)

自閉性スペクトラム障害 (ASD) の発症には遺伝が関与しているが、環境要因との相互作用も注目されており、ASD の発症時期を考慮すると、周生期は環境因子の中でも重要な時期のひとつと考えられる。我々は、日本人の ASD において、周生期に関わるいくつかの要因について報告しているが、さらに検討を加えその結果をここに紹介する。

対象は、DSM-IVにより診断した ASD 339 例、男 278 例、女 61 例で、その臨床型内訳は、自閉性障害 (AD) 200 例、高機能自閉症 (HF-PDD) 79 例 (アスペルガー症候群も含む)、非定型自閉症を含む特定不能の広汎性発達障害 (PDD-NOS) 60 例である。対象の誕生年は 1981 年 5 月から 2000 年 5 月で、全例日本人で、明らかな基礎疾患を有する症例は除外した。対照は対象と誕生年がほぼ同年代で、すくなくとも 3 歳健診のころには ASD の特徴がみられず、健康と判断した小児である。周生期因子の調査は母子手帳の記載により、ASD 児出生時の両親年齢、在胎週数、出生時体重、新生児期異常の項目について調査を行った。ただし両親年齢は厚生省の人口動態統計を参考とした。

結果は、母年齢は 35 歳以上の占める割合は ASD, AD で有意に高く、出生時平均父の年齢は PDD-NOS を除いて高かった。何らかの新生児期異常を有する症例が高頻度であり、強度黄疸の症例も高頻度の傾向であった。以上より、新生児期のそれほど致命的ではない非特異的なストレスが、脆弱な遺伝子に作用することにより、エピジェネティクスな変化をもたらし、ASD 発症のリスクが増す可能性が考えられた。また、ASD における父親年齢が高くなると遺伝子の新生変異または遺伝子刷り込みの変化、遺伝子コピー数のエラーが起き易くなり、ASD のリスクが高くなる可能性が考えられた。

1. はじめに

自閉性スペクトラム障害 (ASD) の発症には遺伝が関与しているが、環境要因との相互作用も注目されている。ASD の発症が幼児期早期であるため、周生期は環境因子としての関心が高く、これまでに多くの先行研究がなされている。先行研究で、妊娠、分娩、新生児期に関わる因子が、ASD において頻度が高いと報告されているが必ずしも一定した結果ではない^{4-7,11)}。研究年代、症例数、対照の取り方、比較方法などが異なっていることは大きな一因であろう。全体の傾向として、2000 年以前は症例数が少なく、疫学研究よりも、臨床研究であり、選択バイアスがかかりや

すく、対象項目や比較基準も多様である。2000 年以降になり、規模が大きい登録やコホートや、出生時の記録による前方視的な情報収集に基づく研究が増えている¹²⁾。これらの研究結果を表 1 にまとめた^{1,2,5,8,9,13,14,15,18,19,21)}。これらは診断基準に International Classification of Diseases (ICD)-8 ~10 Revision や Diagnostic and Statistical Manual (DSM)-III または IV を使用しており、分析にはロジスティック解析を用いている。危険因子として一番共通して認められる項目は、男性であること、ついで出生時の母親年齢が高いことであるが、父親年齢の高いことも多く注目される。在胎週数 37 週未満、アプガースコア低値も比較

表 1

著者 論文発表年 調査対象地	対象 対照 誕生年	危険因子	修正後危険因子	非危険因子
Eaton 2001 デンマーク	自閉症 116 ASD MR 201 コホート 102905 1973~1993	出生時母若年 低出生時体重 アプガースコア低値 妊娠歴 流産歴 在胎 36 週未満 帝王切開 胎盤不全 分娩時間延長 子癇	低出生時体重 母年齢 35 歳以上 アプガースコア低値 流産歴	胎児切迫仮死 母体疾病
Croen 2002 カリフォルニア	自閉症 4381 コホート 3551306 1989~1994	出生時母高齢 多胎 母高学歴	出生時母高齢 多胎 母高学歴	出生時体重 出産順位 母人種 母出生地
Hultman 2002 スウェーデン	自閉症 408 対照 2040 1974~1993	帝王切開 在胎 37 週未満 出生時体重 2500 g 以下 SFD アプガー 7 以下 母出生欧州か北米外	帝王切開 SFD アプガー 7 以下 先天奇形 出血 妊娠中喫煙 母出生国	頭開 母糖尿病 双子 出産季節
Glasson 2004 西オーストラリア	自閉症 314 PDD-NOS 84 ASP 67 一般対照 1313 非罹患兄弟 481 1980~1997	出生時母高齢 出生時父親年齢 切迫流産 胎児切迫仮死 帝王切開 分娩後出血 アプガー 1 分 7 以下 新生児特別ケア 分娩歴	出生時母高齢 切迫流産 胎児切迫仮死 帝王切開 誕生年	在胎週数 出生時体重 早期破水 分娩前出血 分娩時間 臍帯巻絡(首) 自発呼吸開始までの時間
Larsson 2005 デンマーク	自閉症 698 対照 17450 1973~1994	出生時母高齢 出生時父高齢 アプガー 5 分 7 以下 出生時体重 2500 g 以下 在胎 35 週未満 骨盤位 両親精神病歴 両親低経済	出生時母年齢 20 歳未満 出生時父高齢 39 歳 アプガー 5 分 7 以下 SFD 在胎 35 週未満 骨盤位 両親精神病歴	多胎 子癇前症 妊娠中受診回数 既妊娠回数 初回受診時喫煙 母学歴
Lauritsen 2005 デンマーク	ASD 818 コホート 943664 1984~1998		父年齢 35 歳以上 母精神病歴 兄弟 ASD 出生地の都市化 母欧州以外出生 両親出生国異	出生時母年齢 嫡子, 非嫡子 父精神病歴
Reichenberg 2006 イスラエル	ASD 319 コホート 378891 1980 s	出生時母年齢 39 歳以上 出生時父年齢 39 歳以上	出生時父年齢 39 歳以上	
Maimburg 2006 デンマーク	自閉症 473 対照 4730 1990~1999	出生時母年齢 35 歳以上 出生時母年齢 25 歳未満 出生時父年齢 35 歳以上 妊娠中内服 胎児体位 帝王切開 在胎 37 週未満 出生時体重 2500 g 以下 アプガースコア 5 分 8 以下 NICU 入院 先天奇形 母外国籍	出生時母年齢 35 歳以上 出生時体重 2500 g 以下 NICU 入院 先天奇形 母外国籍	母初回受診時喫煙 母妊娠中発熱 分娩様式 誘発分娩 早期破水 分娩時アシドーシス 胎児心モニター異常 羊水混濁 父外国籍
Williams 2007 オーストラリア	ASD 182 コホート 85628 1990~1999		在胎 37 週未満 出生時母 35 歳以上 アプガースコア 1 分 5 以下 母出生地 多胎出産	出生時体重 アプガースコア 5 分 SFD, LFD 出産順位
Croen 2007 北カリフォルニア	ASD 593 (AD 277 ASP&PDD-NOS 316) コホート 132251 1995~1999		両親年齢高くなるほど 母高学歴 母人種	出産順位 父学歴 父人種
Schendel 2008 アトランタ	自閉症 617 コホートから抜粋 434091 1981~1993	出生時体重 2500 g 以下 在胎 32 週以下	女子でのみ 出生時体重 2500 g 以下 在胎 32 週以下 特に合併症 (MR, CP, HL, VI)	出生時体重についてのみ在胎週を加味有で

略: ASD, 自閉症スペクトラム障害; MR, 精神発達遅滞; PDD-NOS, 特定不能の広汎性発達障害; ASP, アスペルガー障害; AD, 自閉性障害; SFD, small for date; LFD, large for date; NICU, 新生児集中治療室; CP, 脳性まひ; HI, 聴力障害; VI, 視覚障害

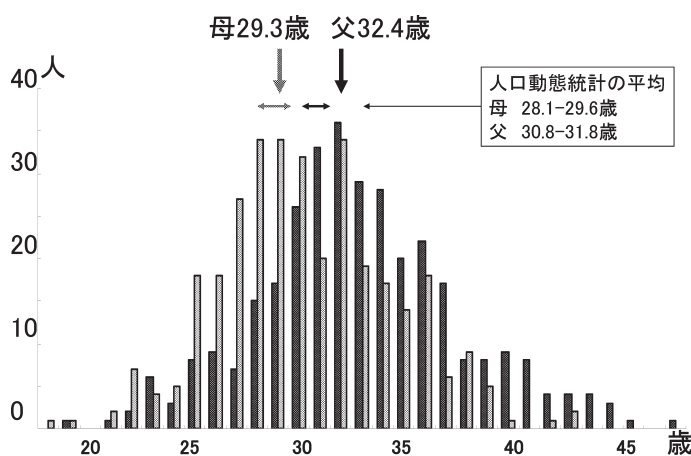


図1 出生時両親年齢分布

ASD 出生時における両親の年齢分布。棒グラフの黒は父親，灰色は母親である。縦向きの矢印は，ASD 父（黒）と母（灰色）の平均年齢，横向き矢印は人口動態統計による 1980 年から 2000 年の間の平均年齢の幅を示している。黒は父親，灰色は母親である。

的多いが，低出生体重は少なかった。これらは主として，北欧，北米，オーストラリアからの研究である。我々は，日本人の ASD において，周生期に関わるいくつかの要因についてすでに報告したが²⁰⁾，さらに検討を加えその結果をここに紹介する。

2. 対象と方法

対象は，DSM-IVにより診断した ASD 339 例，男 278 例，女 61 例で男女比は 4.6 対 1 である。その臨床型の内訳は，自閉性障害 (AD) 200 例，高機能自閉症 (HF-PDD) 79 例 (アスペルガー症候群も含む)，非定型自閉症を含む特定不能の広汎性発達障害 (PDD-NOS) 60 例である。対象の誕生年は 1981 年 5 月から 2000 年 5 月である。全例日本人で，レット症候群や結節性硬化症など明らかな基礎疾患を有する症例は除外している。対照は対象と誕生年がほぼ同年代で，すくなくとも 3 歳健診の頃には ASD の特徴がみられず，健康と判断した小児である。

周生期因子の調査は母子手帳の記載により，ASD 児出生時の両親年齢，在胎週数，出生時体

重，新生児期異常の項目について調査を行った。対照の両親年齢は調査されていなかったため，厚生省の人口動態統計を参考とした。比較は，各項目において，①対照との比較を全症例と男女別々に，②男女間の比較，③ 3 臨床病型間の比較を全症例と男女別々に検討した。統計学的分析は項目により，t 検定，Kruskal-Wallis 法， χ^2 検定を用いた。さらに，ASD の危険因子の予測を logistic regression 分析〔性，誕生年，在胎週数 (3 カテゴリー)，体重 (3 カテゴリー)，新生児期異常，強度黄疸，光線療法〕を行い，修正オッズ比 (OR)，95 % 信頼区間 (CIs) を求めた。有意水準は， $p < 0.05$ とした。

3. 結果

症例の精神発達程度は，精神発達遅滞なし 79 例，軽度遅滞 88 例，中等度遅滞 121 例，重度遅滞 47 例であった。2 世代以内の精神疾患の家族歴を持つ症例は 20 % であった。

図 1 に ASD 全症例の出生時における両親年齢分布を示した。母親の平均年齢は 29.3 歳，父親の平均年齢は 32.4 歳であった。人口動態統計か

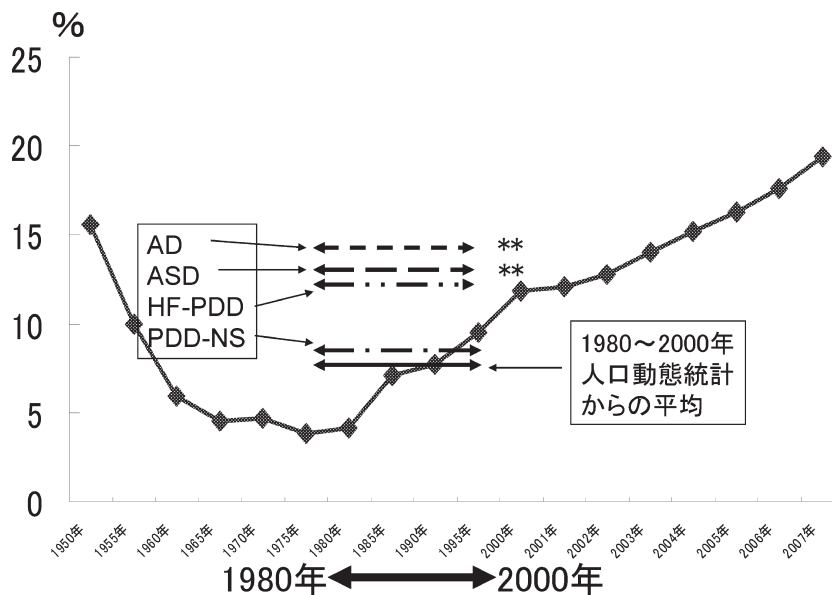


図2 35歳以上の母親の割合：年次別

ASD 児出生時の母親の年齢が35歳以上である症例の割合。折れ線グラフは1950年から2007年までの人口動態統計に基づき、35歳以上に出産した母親の割合を年次ごとに示した。我々の調査年代の1980年から2000年間の人口動態統計（平均頻度8%）と比較するとASD（12.8%）と3臨床病型の中のAD（14.4%）が有意に高頻度であった。* * ; $p < 0.01$ （人口動態調査より）

ら調査年度間の母の平均年齢は28.1～29.6歳で、父年齢は30.8～31.8歳であり、比較すると対象では特に父親が高めであった。病型別では、出生時の母親の平均年齢はAD 29.5歳、HF-PDD 29.6歳、PDD-NOS 28.6歳で病型間差はなく、各病型で男女差はなかった。出生時の父親の平均年齢は、AD 32.7歳、HF-PDD 32.5歳、PDD-NOS 31.5歳で、病型間差はなく、各病型での男女差もなかった。しかし、両親年齢ともADとHF-PDDは高めであり、PDD-NOSは人口動態統計の平均と近似していた。ASD児出生時の母親の年齢が35歳以上である症例の割合を検討した。図2の折れ線グラフは1950年から2007年までの人口動態統計に基づき、35歳以上に出産した母親の割合を年次ごとに示している。その年次ごとの推移は母の年齢が35歳を過ぎても複数の子どもを出産していた時代と一人の母が

産む子どもの数が少なくなった時代、そして、第一子を産む年齢が高くなった時代を反映しているようである。我々の調査年代は1980年から2000年で、その間の人口動態統計（調査年代の平均頻度は8%）と比較するとASD（12.8%）では35歳以上に出産した母親の割合が高頻度（ $p < 0.01$ ）であり、特に3臨床病型の中ではAD（14.4%）が有意（ $p < 0.01$ ）に高頻度であった。

平均在胎週数は対照39.0週、ASD 39.1週、AD 39.1週、HF-PDD 39.0週、PDD-NOS 39.0週であった。対照との比較、男女比較、3病型別比較いずれにおいても有意な差は認められなかった。しかし、対照との男女別比較ではASD男（ $p < 0.01$ ）とAD男（ $p < 0.01$ ）は対照男に比較して、有意に長い在胎週数であった。また、37週未満の早産児はASDで多い傾向（ $p = 0.07$ ）であった。42週以上の過期産はADで有意（ $p <$

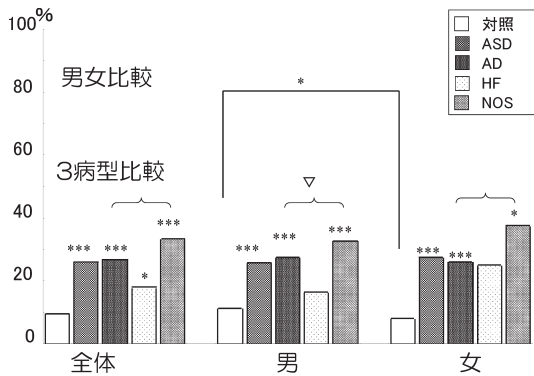


図3 新生児期異常を有する症例の頻度
 新生児期に何らかの異常を有した症例の割合を示す。対照に男女差あり、男で高頻度であった。ASDおよびすべての病型で新生児期の異常を有した症例は対照より多かった。対照との男女別比較では、ASD、AD、PDD-NOSでは男女共にHF-PDDでは男で多かったが、HF-PDDの女で差はなかった。3病型間の差はなかった。
 ***; $p < 0.001$, *; $p < 0.01$, ▽; $p < 0.05$

0.05) に高頻度であり、男女別に比較するとASD男 ($p < 0.01$) とAD男 ($p < 0.001$) で有意であった。

平均出生体重は、対照 3037 g, ASD 3089 g, AD 3124 g, HF-PDD 3044 g, PDD-NOS 3028 gであった。対照に比較し、ADでは有意に出生時体重は重かった。本来男女差のある項目であり、当然、対照、ASD ($p < 0.001$), AD ($p < 0.01$) においては、有意な男女差が認められたが、PDD-NOSでは差がなかった。対照との男女別比較では、AD男で出生時体重が有意 ($p < 0.01$) に重い症例が多く、ASD男で重い傾向であった。しかし、女では有意差は認められなかった。3臨床病型間の差も認められなかった。出生時体重が2500 g以下の低出生体重児の症例の割合は対照と比較して有意差は認められなかった。また、出生時体重が4000 g以上の巨大児の症例の割合は対照 (0.8%) と比較して、ASD (2.2%), AD (3.3%) で高頻度ではあるが有意差は認められなかった。出生時体重と在胎週数との関係から、ある在胎週数の出生時体重基準値の10%タイル以下と体重の少ないSFD (small for date) と10

%タイル以上体重の重いLFD (large for date) の検討では、ADでLFDの症例の頻度が多いがSFDの症例の頻度には差は認められなかった。

新生児期に何らかの異常を有した症例の割合を図3に示した。対照において男女差が認められ、男が有意に高頻度であった。しかし、ASDおよびASDの各病型においては、男女差は認められなかった。対照との比較では、ASDおよびすべての病型で新生児期の異常を有した症例は対照より多く、有意 ($p < 0.001$ ただし、HF-PDDは $p < 0.05$) であった。対照との比較を男女別々に検討すると、ASD、AD、PDD-NOSでは男女共に対照より有意 ($p < 0.001$, ただし、HF-PDD男とPDD-NOS女は $p < 0.05$) に多かったが、HF-PDDの女で差はなかった。新生児期異常の内訳を図4に示した。重複して示しており、1~2例しか認められない項目はその他としてまとめた。特に症例数の多い強度黄疸を示した症例と光線療法を受けた症例の頻度は、対照と比較してASD、ADともに有意 ($p < 0.001$) に高頻度であった。仮死I度、切迫仮死も高頻度であった。また、ADで強度黄疸が目立ち、PDD-NOSでその他の項目が多く、ADとPDD-NOSでは新生児期異常の内容が異なる印象であった。

ASDの危険因子として、男性、修正OR, 4.301; CIs (3.15-5.88); $p < 0.001$, 新生児期異常を有する症例OR, 6.295; CIs (3.81-10.41); $p < 0.001$, であり、強度黄疸はOR, 2.21; CIs (0.997-4.88); $p = 0.051$ であった。

以上より、我々の症例において、母年齢は35歳以上の占める割合はASD、ADで有意に高く、出生時平均父の年齢はPDD-NOSを除いて高かった。何らかの新生児期異常を有する症例が高頻度であり、強度黄疸の症例も高頻度の傾向であった。

4. 考 案

ASDでは何らかの新生児期異常を有する症例の頻度が男女共に高く、強度黄疸 (修正では有意傾向)、仮死I度、胎児切迫仮死が対照より多か

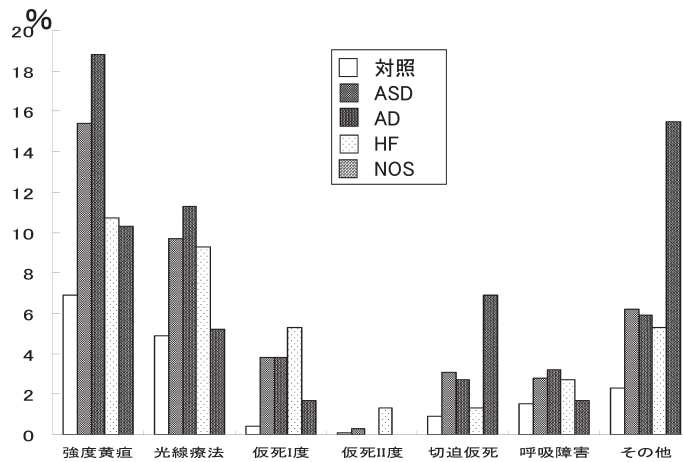


図4 新生児期異常内訳

新生児期異常の内訳を示す。重複あり、1~2例のみの項目はその他としてまとめた。特に症例数の多い、強度黄疸の症例と光線療法を受けた症例、仮死I度、切迫仮死の頻度は対照 ASD, AD ともに高頻度であった。AD で強度黄疸が目立ち、PDD-NOS でその他の項目が多かった。

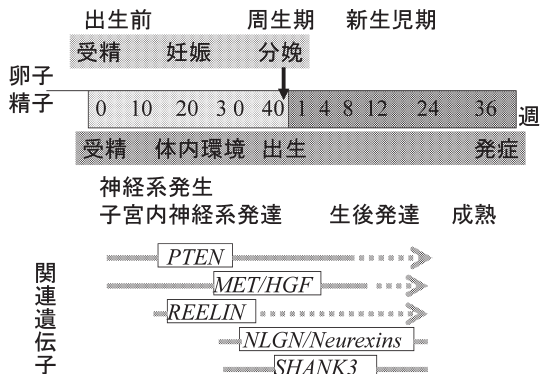


図5 Pardo ら¹⁷⁾より改変

った。先行研究では、アプガースコアに関してリスクがあるとされる報告が多く^{5,9,13,21)}、低酸素症の中枢神経系に及ぼす影響が示唆される。黄疸あるいは高ビリルビン血症は、リスクに関して一定していない^{3,11,16)}。しかし、このように特定項目が関連しているというより、ASDにおける周生期因子のリスクの意味合いについて考察する場合(参考 Pardo ら¹⁷⁾の図より; 図5)、胎内環境は、神経系の発生、発達の重要な場である。誕生、新

生児期早期から生後1~2年にかけては軸索樹状突起の sprouting, シナプス形成, 髄鞘化の進行している時期であり、これらの時期に重要な ASD 関連遺伝子の候補もいくつか挙げられている。新生児期のそれほど致命的ではない非特異的なストレスが、脆弱な遺伝子(必ずしもここで挙げられた候補遺伝子とは限らない)に作用することにより、エピジェネティクスな変化をもたらし、ASD 発症のリスクが増す可能性は十分に考えられる。どの遺伝子との組み合わせが重要なかは今後の課題であろう。また、ASDにおける両親年齢の高さは、母親が高齢であると妊娠や分娩における合併症は高率となることもあるが、染色体の変化がおきやすくなることは良く知られている。父親年齢が高くなると遺伝子の新生変異または遺伝子刷り込みの変化、遺伝子コピー数のエラーが起き易くなり¹⁰⁾、ASDのリスクが高くなる可能性が考えられる。

文 献

1) Croen, L.A., Grether, J.K., Selvin, S.: Descriptive epidemiology of autism in a California population:

who is at risk? *J Autism Dev Disord*, 32; 217-224, 2002

2) Croen, L.A., Najjar, D.V., Fireman, B., et al.: Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 161; 334-40, 2007

3) Croen, L.A., Yoshida, C.K., Odouli, R., et al.: Neonatal hyperbilirubinemia and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 115; e135-138, 2005

4) Deykin, E.Y., MacMahon, B.: Pregnancy, delivery, and neonatal complications among autistic children. *Am J Dis Child*, 134; 860-864, 1980

5) Eaton, W.W., Mortensen, P.B., Thomsen, P.H., et al.: Obstetric complications and risk for severe psychopathology in childhood. *J Autism Dev Disord*, 31; 279-285, 2001

6) Finegan, J.A., Quarrington, B.: Pre-, peri-, and neonatal factors and infantile autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 20; 119-128, 1979

7) Gillberg, C., Gillberg, I.C.: Infantile autism: a total population study of reduced optimality in the pre-, peri-, and neonatal period. *J Autism Dev Disord*, 13; 153-166, 1983

8) Glasson, E.J., Bower, C., Petterson, B., et al.: Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry*, 61; 618-627, 2004

9) Hultman, C.M., Sparén, P., Cnattingius, S.: Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*, 13; 417-423, 2002

10) Hurst, L.D., Ellegren, H.: Sex biases in the mutation rate. *Trends Genet*, 14; 446-452, 1998

11) Juul-Dam, N., Townsend, J., Courchesne, E.: Prenatal, perinatal, and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder - not otherwise specified, and the general population. *Pediatrics*, 107;

e63, 2001

12) Kolevzon, A., Gross, R., Reichenberg, A.: Prenatal and Perinatal Factors for Autism. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 161; 326-333, 2007

13) Larsson, H.J., Eaton, W.W., Madsen, K.M., et al.: Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol*, 15; 161; 916-925, 2005

14) Lauritsen, M.B., Pedersen, C.B., Mortensen, P. B.: Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry*, 46; 963-971, 2005

15) Maimburg, R.D., Vaeth, M.: Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatr Scand*, 114; 257-264, 2006

16) Maimburg, R.D., Vaeth, M., Schendel, D.E., et al.: Neonatal jaundice: a risk factor for infantile autism? *Paediatr Perinat Epidemiol*, 22; 562-568, 2008

17) Pardo, C.A., Eberhart, C.G.: The neurobiology of autism. *Brain Pathol*, 17; 434-47, 2007

18) Reichenberg, A., Gross, R., Weiser, M., et al.: Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry*, 63; 1026-1032, 2006

19) Schendel, D., Bhasin, T.K.: Birth weight and gestational age characteristics of children with autism, including a comparison with other developmental disabilities. *Pediatrics*, 121; 1155-1164, 2008

20) Sugie, Y., Sugie, H., Fukuda, T., et al.: Neonatal factors in infants with Autistic Disorder and typically developing infants. *Autism*, 9; 487-494, 2005

21) Williams, K., Helmer, M., Duncan, G.W., et al.: Perinatal and maternal risk factors for autism spectrum disorders in New South Wales, Australia. *Child Care Health Dev*, 34; 249-256, 2008